

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/27081 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 209/34,  
401/12, 403/12, 405/12, A61K 31/404

Oetkerweg 23, A-2500 Baden (AT). SPEVAK, Walter  
[AT/AT]; Leoberndorferstrasse 36, A-2105 Oberrohrbach  
(AT). HILBERG, Frank [DE/AT]; Pilgramgasse 18/22,  
A-1050 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09867

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim  
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Oktober 2000 (09.10.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität:  
199 49 208.5 13. Oktober 1999 (13.10.1999) DE  
100 42 696.4 31. August 2000 (31.08.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches  
Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches  
Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

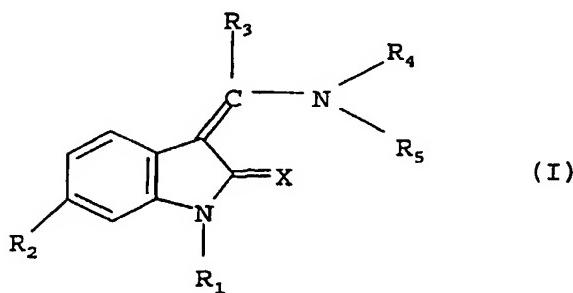
**Veröffentlicht:**  
— Mit internationalem Recherchenbericht.  
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 6-POSITION SUBSTITUTED INDOLINE, PRODUCTION AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINONE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG  
ALS ARZNEIMITTEL

WO 01/27081 A1



(57) Abstract: The invention relates to a 6-substituted indoline of formula (I), wherein R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub> and X are as defined in claim 1, isomers and salts of said compound, in particular physiologically compatible salts of said compound having pharmacologically important characteristics, in particular inhibiting action on different receptor-tyrosine kinases and cyclin/CDK complexes in addition to inhibiting the proliferation of endothelial cells and different tumor cells. The invention also relates to medicaments containing said compounds, the use of said compounds and a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche Wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

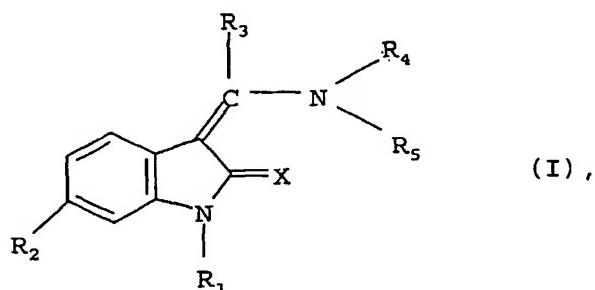


*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

In 6-Stellung substituierte Indolinone, ihre Herstellung und  
ihre Verwendung als Arzneimittel

---

Die vorliegende Erfindung betrifft neue in 6-Stellung substi-  
tuierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

- 2 -

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C<sub>1..4</sub>-Alkoxy carbonyl- oder C<sub>2..4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1..6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>4..</sub>-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1..6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2..6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder,

sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cyclo-alkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Cycloalkylen-

- 4 -

iminosulfonyl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylenimino Gruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> eine C<sub>3..5</sub>-Cycloalkylgruppe,

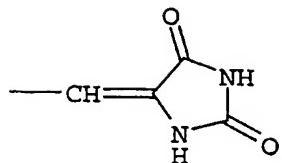
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1..5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Amino-, Acetyl amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-sulfonyl-amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C<sub>1..5</sub>-Alkyl-, C<sub>3..5</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylenimino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylmercapto-gruppe,

eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R, substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt

- 7 -

sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-ω-hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

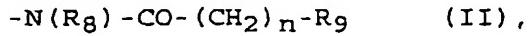
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine Gruppe der Formel



in der

$R_8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$n$  eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

$R_9$  eine Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern  $n$  eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

$R_{10}$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonylgruppe,

$m$  eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

$o$  die Zahl 1 oder, sofern  $m$  eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

$R_{11}$  eine Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- oder  $C_{1-3}$ -Alk-

oxy-C<sub>1..3</sub>-alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe substituierte Di-(C<sub>1..4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1..3</sub>-alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C<sub>4..5</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>4..5</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder C<sub>4..5</sub>-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C<sub>5..7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>2..4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl-, C<sub>5..7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

- 10 -

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1..3</sub>-Alk-oxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, Carboxy-, C<sub>1..4</sub>-Alkoxy carbonyl-, Amino-carbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(C<sub>1..4</sub>-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C<sub>1..4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

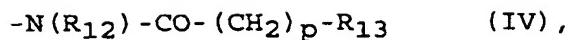
wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cyclo-alkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cyclo-alkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoff-atom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R<sub>6</sub> eine C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>2..4</sub>-alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



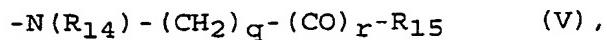
in der

$\text{R}_{12}$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- oder  $\text{C}_{1-3}$ -Cycloalkylgruppe oder eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-carbonyl-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $\text{C}_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-sulfonyl-amino-,  $\text{N}-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-\text{C}_{1-3}\text{-alkyl-sulfonylamino-}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl-aminosulfonyl-}$  oder Di-( $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl)$ -aminosulfonyl-gruppe substituierte  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$p$  eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

$\text{R}_{13}$  die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe  $\text{R}_1$ , annimmt, oder, sofern  $p$  eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



in der

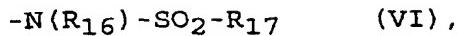
$\text{R}_{14}$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-sulfonylgruppe,

$q$  eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

$r$  die Zahl 1 oder, sofern  $q$  eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R<sub>15</sub> die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R, annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>16</sub> ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>17</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

oder eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonyl amino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte

Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylenoxygruppe ersetzt sein können,

und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlen-

stoffatom des heterocyclischen Teils oder eines an kondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinylgruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-

$C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

$R_e$  eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_f$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_g$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der  $R_e$  bis  $R_g$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$X$ ,  $R_1$  und  $R_2$  bis  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und

$R_2$  eine lineare oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonylgruppe, eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte  $C_{2-6}$ -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeutet,

- 16 -

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub> und R<sub>s</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sub>2</sub> eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

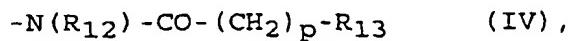
Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub> bis R<sub>s</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sub>4</sub> eine R<sub>7</sub>-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R<sub>7</sub> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,  
darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R<sub>12</sub>, p und R<sub>13</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die-jenigen, in denen

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alk-oxy-carbonylgruppe, eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxy carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>4</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert

- 18 -

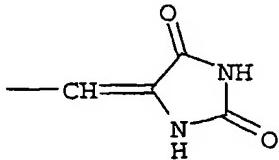
oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, eine Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Pyrrolidino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Piperidino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

- 19 -

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine terminal durch die Gruppe R<sub>7</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>7</sub> eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils

- 20 -

ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C<sub>1..6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..6</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine  $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2..3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)- $\omega$ -hydroxy-C<sub>2..3</sub>-alkyl-amino-, Di-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2..3</sub>-alkyl)-amino-, Di-( $\omega$ -(C<sub>1..3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2..3</sub>-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C<sub>1..3</sub>-alkyl-aminogruppe,

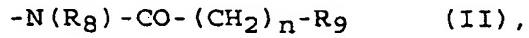
eine C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2..3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2..3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>1..3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylsulfonylamino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2..3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1..3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2..3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-aminogruppe

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

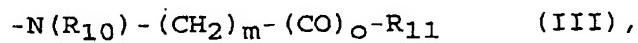
- 21 -

R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R<sub>9</sub> eine Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, Benzylamino- oder C<sub>1..4</sub>-Alkoxygruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonyl- oder C<sub>1..3</sub>-Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R<sub>11</sub> eine Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1..4</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-C<sub>1..3</sub>-alkoxygruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

- 22 -

eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenylamino- gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylenegruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylenegruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoff-

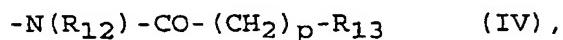
- 23 -

atom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R<sub>6</sub> eine C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



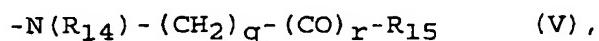
in der

R<sub>12</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl-, C<sub>5..</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R<sub>13</sub> die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R, annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl-C<sub>1..3</sub>-alkylcarbonyl-, C<sub>1..4</sub>-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-

- 24 -

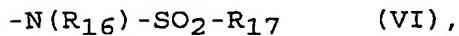
sulfonyl- Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-sulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R<sub>15</sub> die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R, annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>16</sub> ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>17</sub> eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1..3</sub>-alkyl-carbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1..3</sub>-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1..3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der

- 25 -

Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

wobei unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe ersetzt sein kann und wobei die 5-gliedrigen, mindestens eine Iminogruppe enthaltenden Heteroarylgruppen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sind, zu verstehen ist,

ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen in-vivo abspaltbaren Rest, insbesondere durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe, ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen ebenfalls jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und beispielsweise in Form der tert.Butoxycarbonylgruppe vorliegen können,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

- 26 -

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> bis R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sub>2</sub> eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxy carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite, besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> bis R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sub>2</sub> eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet.

- 27 -

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

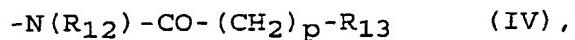
Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R<sub>4</sub> eine R<sub>7</sub>-(n-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R<sub>7</sub> eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R<sub>12</sub>, p und R<sub>13</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenoxy carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-

- 28 -

carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

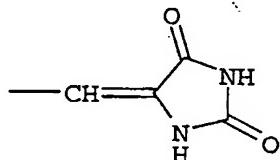
eine Phenylgruppe, eine durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Nitrogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Amino- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei R<sub>6</sub> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder C<sub>5..6</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel



eine Carboxy-, C<sub>1..4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-amino-carbonyl- oder C<sub>5..7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine unverzweigte, terminal durch die Gruppe R, substituierte C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe, wobei

R, eine C<sub>5..7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei in einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-ersetzt sein kann oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe oder eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-ω-hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

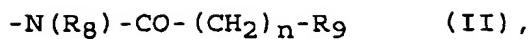
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel

- 31 -



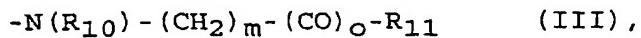
in der

$\text{R}_8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$n$  eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

$\text{R}_9$  eine Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl)-amino- oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$  oder  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl-carbonyl})-$  Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern  $n$  eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

$\text{R}_{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$m$  eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

$o$  die Zahl 1 oder, sofern  $m$  eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

$\text{R}_{11}$  eine Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy- oder Methoxy- $\text{C}_{1-3}$ -alkoxygruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$  oder  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl-carbonyl})-$  Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepinogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert oder

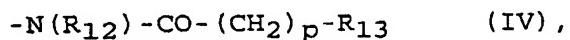
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Piperazinogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet,

oder R<sub>6</sub> eine geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>12</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

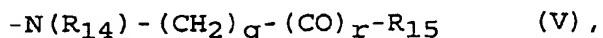
- 33 -

R<sub>13</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Di-(2-methoxy-ethyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder Aminocarbonyl-methyl-N-(methyl)-aminogruppe,

eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolylgruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Piperazino-gruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, Furylcarbonyl-, Pyridinyl-carbonyl-, Furyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, Pyridinyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylgruppe;

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

- 34 -

R<sub>15</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylaminogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel

-N(R<sub>16</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>17</sub> (VI),

in der

R<sub>16</sub> ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>17</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

wobei ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen auch in Form der tert.Butoxycarbonyl-Precursorgruppe vorliegen können und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sub>2</sub> eine lineare oder verzweigte C<sub>1..4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenoxy carbonylgruppe,

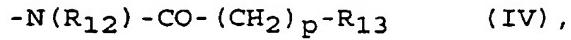
eine lineare oder verzweigte C<sub>1..3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine lineare oder verzweigte C<sub>2..3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, und

R<sub>4</sub> eine R<sub>7</sub>-(n-C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R<sub>7</sub> eine Amino-, C<sub>1..6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..4</sub>-Alkyl)-amino-, ω-Hydroxy-C<sub>2..3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-ω-hydroxy-C<sub>2..3</sub>-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2..3</sub>-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C<sub>1..3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2..3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R<sub>12</sub>, p und R<sub>13</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite, besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

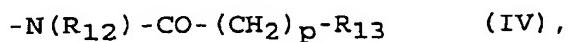
X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sub>2</sub> eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe und

R<sub>4</sub> eine R<sub>7</sub>-(n-C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R<sub>7</sub> eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-ω-hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R<sub>12</sub>, p und R<sub>13</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,

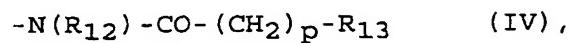
R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe und

R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> monosubstituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>6</sub> eine N-Methyl-imidazol-2-yl-gruppe,

eine unverzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Piperidino- oder 2,6-Dimethyl-piperidinogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



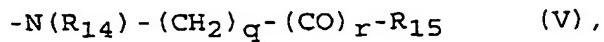
in der

R<sub>12</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

p eine der Zahlen 1 oder 2 und

R<sub>13</sub> eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>14</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist,  
auch die Zahl 0 und

R<sub>15</sub> eine Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe bedeuten,

darstellen,

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkylteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

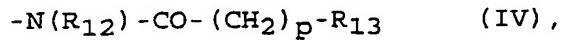
Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R<sub>4</sub> eine Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1..3</sub>-alkylphenylgruppe oder

eine durch die Gruppe der Formel



in der R<sub>12</sub>, p und R<sub>13</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

- (a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon ,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

- 40 -

- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und
- (s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

Als weitere Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen zu nennen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1..6</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, eine C<sub>5..7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkoxycarbonylgruppe, eine Aminocarbonyl- oder C<sub>1..2</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonylphenyl- oder N-(C<sub>1..5</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1..2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1..6</sub>-Alkyl-, C<sub>3..7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-amino- oder Amino-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe,

durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1..3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1..3</sub>-alkylsulfonylamino gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

R<sub>6</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-

- 43 -

C<sub>2..3</sub>-alkoxy-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino-C<sub>2..3</sub>-alkoxy-, C<sub>5..7</sub>-Cycloalkylenimino-C<sub>2..3</sub>-alkoxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkylmercapto-gruppe,

eine Carboxy-, C<sub>1..4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C<sub>1..5</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1..5</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-amino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-,

- 44 -

-N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Hydroxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2..3</sub>-alkylamino-, Tri-N,N,N'-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2..3</sub>-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>1..3</sub>-alkoxy carbonyl-C<sub>1..3</sub>-alkylaminogruppe,

durch eine C<sub>4..7</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>4..7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder C<sub>4..7</sub>-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminostickstoffatom durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C<sub>5..7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>2..4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imida-

- 45 -

zolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidino-  
gruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  
 $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt  
sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder  
7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hy-  
droxy-, Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  
Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder  $N^+(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -al-  
kylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-,  
-N(Phenyl)-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-  
Gruppe ersetzt sein kann,

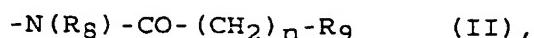
durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-  
gruppe oder

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-  
gruppe substituiert ist,

eine Amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-,  
Benzoylamino- oder  $N-(C_{1-3}$ -Alkyl)-benzoylaminogruppe,

eine  $N-(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{2-4}$ -alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil  
zusätzlich durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe  
substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R<sub>9</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwesteralatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 und

R<sub>11</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylen-

- 47 -

teil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe bedeuten,

oder eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder di-substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Hetero-

arylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen ist,

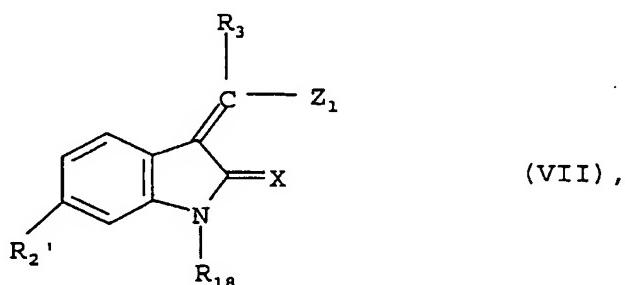
die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,  
R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

$R_{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste  $R_2'$  und  $R_{18}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste  $R_2'$  und  $R_{18}$  die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und  $Z_1$  ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_4$  und  $R_5$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylamino-methyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischen-glied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine ver-

- 50 -

wendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet  $Z_1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet  $Z_1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

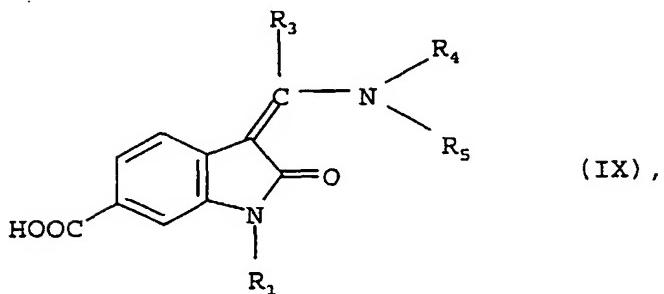
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/-Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  mit Ausnahme der Carboxygruppe wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  und  $R_3$  bis  $R_5$  wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{19}$ , ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, ein  $C_{4-7}$ -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol,

ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

ein  $C_{2-6}$ -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Amino- oder Methylaminogruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminogruppe oder eine Di-( $C_{1-2}$ -Alkyl)-aminogruppe bedeutet.

Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofu-

ran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxy-silan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R, substituierte C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe darstellt, wobei

R, eine Amino-, C<sub>1..4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..4</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

- 53 -

eine  $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- $\omega$ -hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-( $\omega$ -(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 und

R<sub>11</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe oder eine 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4

- 54 -

einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C<sub>4-</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>4-</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder C<sub>4-</sub>-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wo bei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminostickstoffatom durch eine C<sub>5-</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-al-

- 55 -

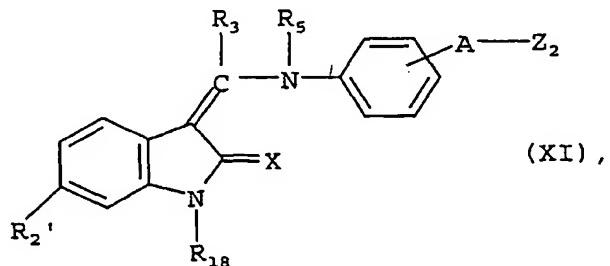
kyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> und X wie eingangs erwähnt definiert sind,  
R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,  
R<sub>18</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bin-

dung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R<sub>2'</sub> und R<sub>18</sub> die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, A eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und Z<sub>2</sub> eine Austrittsgruppe, beispielsweise eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>7</sub>, die vorstehend für R, genannten Bedeutungen besitzt, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder deren Gemischen, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser als Cosolvens oder/und unter Zusatz einer inerten Hilfsbase, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en, bei Temperaturen zwischen -50°C und +100°C, vorzugsweise zwischen -10°C und +50°C, durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschließend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschließend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidino-gruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbin-dung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen

- 59 -

oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethyl-ester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerverweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Oxidation des Schwefelatoms wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel

zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenechlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Iodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenechlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenechlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethyl-ester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidino-verbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/- oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, ins-

besondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthoxycarbonylrest in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VII bis XII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen

Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 beschrieben. Ferner sind die Verbindungen der allgemeinen XI aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sub>4</sub> eine im Alkylteil durch eine Hydroxygruppe substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkyl-phenylgruppe darstellt, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden zugänglich.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 µM β-Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 µg/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 µg/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + He-

- 66 -

parin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden  $2,5 \times 10^3$  Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF165 (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 µg/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Drei-fachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden  $^3\text{H}$ -Thymidin (0.1 µ Ci/well, Amer sham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem  $\beta$ -counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsge mäßen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 % hemmt ( $\text{IC}_{50}$ ), abgeleitet.

Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (a) bis (s) der allgemeinen Formel I angegeben:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon;

- (b) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon ,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(n) 3-Z- [1- (4- (N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-methylsulfonyl-amino) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(o) 3-Z- [1- (4- (N- (3-Dimethylamino-propyl) -N-methylsulfonyl-amino) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(p) 3-Z- [1- (4- (N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(q) 3-Z- [1- (4- (N- ((2-Dimethylamino-ethyl) -carbonyl) -N-methyl-amino) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(r) 3-Z- [1- (4- (N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-acetyl-amino) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

(s) 3-Z- [1- (4-Methylaminomethyl-anilino) -1-phenyl-methylen] -6-methoxycarbonyl-2-indolinon.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Verbindung	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
(a)	0.04
(b)	0.35
(c)	0.01
(d)	0.02
(e)	0.05
(f)	0.01
(g)	0.003
(h)	0.01
(i)	0.03
(j)	0.02
(k)	0.03
(l)	0.1

(m)	0.02
(n)	0.02
(o)	0.01
(p)	0.02
(q)	0.02
(r)	0.01
(s)	0.04

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., *Nature* **339**, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., *Cell* **86**, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., *Nature Med.* **1**, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., *Cell* **88**, 277-285, (1997); Parangi S. et al., *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z. B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom),

- 70 -

Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Häman-  
gioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische  
Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B.  
Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne  
Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome,  
Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische  
Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative  
Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes  
und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballon-  
katheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem  
Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von  
Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen  
Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfin-  
dungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit an-  
deren pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet wer-  
den, beispielsweise in der Tumortherapie in Monotherapie oder  
in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispiels-  
weise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Eto-  
poside), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nu-  
kleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin,  
Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Ta-  
moxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.),  
Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren, Antikör-  
pern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese  
Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verab-  
reicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsge-  
mäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren,  
insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg  
Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-20 mg/kg verwendet. Zur  
Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen  
inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit  
Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellu-  
lose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure,

- 71 -

Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

FMOC = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Festphasenbeispiel I

2.0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novabiochem) lässt man in 30 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 40 ml 30%iges Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die FMOC-Schutzgruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man 0.4 g 2-Indolinon-6-carbonsäure (Herstellung analog Langenbeck et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 499, 201-208 (1932)), 297 mg HOBt, 706 mg TBTU und 0.9 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Dann wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid und dreimal mit 30 ml Methylenechlorid gewaschen. Zum Trocknen wird Stickstoff durch das Harz geblasen.

Ausbeute: 1.9 g beladenes Harz

- 73 -

### Festphasenbeispiel II

1.9 g des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes werden mit 6 ml Acetanhydrid und 6 ml Orthobenzoësäuretriethylester 3 Stunden bei 110°C gerührt. Danach läßt man abkühlen und wäscht das Harz mit Dimethylformamid und anschließend mit Methylenchlorid.

Ausbeute: 1.9 g feuchtes Harz

Analog Beispiel II werden folgende beladene Harze hergestellt:

(1) Mit 3-Z-(1-Ethoxy-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthoameisensäuretriethylester

(2) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-methyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthoessigsäuretrimethylester

(3) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthopropionsäuretrimethylester

(4) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-propyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthobuttersäuretrimethylester

### Beispiel III

#### N-(4-Nitrophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

3.0 g N-Methyl-4-nitroanilin werden in 20 ml Pyridin gelöst und 2.4 g Methansulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur zuge tropft. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur ge-

- 74 -

röhrt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch auf Wasser gegossen, der ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.0 g (87 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Toluol = 7:3)

Schmelzpunkt: 107-108 °C

#### Beispiel IV

##### N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

38.9 g N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 2.0 l Aceton gelöst, 51.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 77.4 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid zugesetzt und das Gemisch insgesamt 4 Tage bei 50°C gerührt, wobei nach 12 Stunden weitere 25.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 49.8 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 500 ml Aceton und nach 36 Stunden weitere 26.0 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 50.0 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 100 ml Aceton zugesetzt werden. Nach dieser Zeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 25.3 g (49 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 288 [M+H<sup>+</sup>]

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

(2) N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

(3) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin

- 75 -

(4) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

(5) 4-[N-(3-Phthalimido-2-yl-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

(6) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

Beispiel V

N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

7.0 g N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin, 2.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 8.1 g TBTU und 3.9 g HOBT werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 17.6 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser, Ethanol und Ether wird der Rückstand bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.3 g (69 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 300 [M-H<sup>-</sup>]

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(N-Carboxymethyl-amino)-nitrobenzol und Dimethylaminhydrochlorid

(2) 4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-nitrobenzol

Hergestellt aus N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin und Methylaminhydrochlorid

- 76 -

(3) 4-[(N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol und Methylaminhydrochlorid

(4) 4-[(N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol und Dimethylaminhydrochlorid

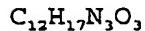
Beispiel VI

4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-nitrobenzol

3.6 g 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol (nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 5.0 ml Triethylamin zugegeben. Zu dieser Mischung werden langsam 1.3 ml Acetylchlorid bei Raumtemperatur zugetropft und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 5.0 ml Triethylamin und 1.3 ml Acetylchlorid zugegeben und weitere 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über  $MgSO_4$  wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (45 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)



ESI-Massenspektrum:  $m/z = 252 [M+H^+]$

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(3-Dimethylamino-propylamino)-nitrobenzol

(nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969) und Acetylchlorid

- 77 -

(2) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino] -  
nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Propionylchlorid

(3) 4- [N-Acetyl-N- (dimethylaminocarbonylmethyl)-amino] -  
nitrobenzol

Hergestellt aus 4- [N- (Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino] -  
nitrobenzol und Acetylchlorid

(4) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino] -nitrobenzol  
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Butyrylchlorid

(5) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino] -  
nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Isobutyrylchlorid

(6) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino] -nitrobenzol  
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Benzoylchlorid

(7) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino] -1,3-  
dinitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethyl-amino)-1,3-  
dinitrobenzol und Acetylchlorid

(8) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N- (furan-2-carbonyl)-amino] -  
nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Furan-2-carbonylchlorid

(9) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl)-N- (2-methoxy-benzoyl)-amino] -  
nitrobenzol

- 78 -

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
2-Methoxy-benzoylchlorid

(10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-  
amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Nicotinsäurechlorid

(11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino]-  
nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und  
Phenylacetyl-chlorid

(12) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-brom-  
nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino]-3-brom-  
nitrobenzol und Acetylchlorid

(13) N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Methylamino-nitrobenzol und  
Acrylsäurechlorid

(14) N-Acryloyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Isopropylamino-nitrobenzol und  
Acrylsäurechlorid

(15) N-Acryloyl-N-benzyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Benzylamino-nitrobenzol und  
Acrylsäurechlorid

(16) N-Bromacetyl-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Methylamino-nitrobenzol und  
Bromacetylchlorid

(17) N-Bromacetyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus 4-Isopropylamino-nitrobenzol und  
Bromacetylchlorid

- 79 -

(18) N-Bromacetyl-N-benzyl-4-nitro-anilin  
Hergestellt aus 4-Benzylamino-nitrobenzol und  
Bromacetylchlorid

Beispiel VII

N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-anilin

1.8 g Dimethylaminhydrochlorid und 5.5 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Aceton vorgelegt und 4.2 g N-Bromacetyl-N-methyl-4-nitroanilin in drei Portionen bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich einrotiert.

Ausbeute: 2.8 g (79 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 7:3)

Schmelzpunkt: 121-122°C

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin

(2) N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin

(3) N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

(4) N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin

(5) N-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

(6) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

- 80 -

- (7) N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (8) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (9) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (10) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (11) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (12) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (13) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (14) N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (15) N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (16) N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (17) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (18) N-[(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (19) N-[(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

Beispiel VIIIN-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-4-nitro-anilin

0.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 1.1 ml Triethylamin und 1.2 g N-Acryloyl-N-benzyl-4-nitro-anilin werden in 50 ml Methanol gelöst und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch eingeengt. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol 50:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (98 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

Schmelzpunkt: 73°C

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin und Dimethylaminhydrochlorid

(2) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und Dimethylaminhydrochlorid

(3) N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und N-tert.Butoxycarbonyl-piperazin

(4) N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und Piperidin

(5) N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und N-Benzyl-N-methyl-amin

Beispiel IX

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-nitrobenzol

31.5 g 4-Chlor-1-nitrobenzol und 44.4 ml 1-Methylpiperazin werden zusammengegeben und 18 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser 1:1 umkristallisiert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 75°C getrocknet.

Ausbeute: 44.0 g (99 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 108-112°C

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-2-methylamino-ethan

(2) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-3-methylamino-propan

(3) 4-(N-Carboxymethyl-amino)-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Glycin

(4) N-Cyclohexyl-p-phenyldiamin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Cyclohexylamin

(5) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-phthalimido-2-yl-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Nitro-4-phthalimido-2-yl-fluorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(6) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 2,4-Dinitro-chlorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(7) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Fluor-5-nitro-chlorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(8) 4-(2-Dimethylamino-ethyl-amino)-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 1-Chlor-2,4-dinitro-benzol und N,N-Dimethyl-ethyleniamin

(9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(ethylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-ethansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(propylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-propansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(butylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-butansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(12) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(benzylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-C-phenylmethansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(13) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

- 84 -

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonamid und Natriumhydrid als Base

(14) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(isopropylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-isopropylsulfonamid und Natriumhydrid als Base

(15) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino]-3-brom-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Brom-1-fluor-4-nitro-benzol und N,N-Dimethyl-ethylendiamin

(16) 4-Isopropylamino-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Isopropylamin

(17) 4-Benzylamino-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Benzylamin

#### Beispiel X

##### 4-(Imidazol-4-yl)-nitrobenzol

9.5 g 2-Phenylimidazol werden in 50 ml konzentrierter Schwebfelsäure vorsichtig gelöst und zu dieser Lösung werden bei 0°C 5.8 g Ammoniumnitrat zugegeben. Nach weiteren 60 Minuten Rühren bei 0°C wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniakwasser angebast und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.0 g (64 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 10:1)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 189 [M<sup>+</sup>]

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-benzol

- 85 -

(2) 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-Methyl-5-phenyl-imidazol (J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 1277-1281)

Beispiel XI

4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethylen)-nitrobenzol

1.5 g 4-Nitrobenzaldehyd und 7.45 g (N-Trityl-imidazol-4-yl-methyl)-triphenylphosphoniumchlorid werden in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur 3.0 ml DBU zugetropft. Nach weiteren 120 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird in 25 ml 1N Salzsäure aufgenommen und für 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wird mit Ammoniakwasser neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol 10:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1.0 g (47 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 185-188°C

Beispiel XII

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

40.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, 51.5 ml Triethylamin zugegeben und 18.3 ml Piperidin vorsichtig zugetropft. Nach Ende der exothermen Reaktion wird für weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird die organische Phase eingeengt.

Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 221 [M<sup>+</sup>]

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (2) 3-(N,N-Dimethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(N,N-Dimethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (6) 4-(Diethylamino-methyl)-nitrobenzol
- (7) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (8) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (9) 4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (10) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (11) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (12) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (13) 4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino]-nitrobenzol
- (14) 4-[(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (15) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (16) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (17) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol

- 87 -

(18) 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(19) 4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(20) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

(21) 4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-nitrobenzol

(22) 4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(23) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(24) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(25) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(26) 4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(27) 4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(28) 4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

(29) 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XIII

4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

7.33 g 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol werden in 140 ml Ethanol gelöst, 34.0 ml 1N

- 88 -

Natronlauge zugegeben und das Gemisch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird mit 34 ml 1N Salzsäure neutralisiert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird eingeengt und der Rückstand aus Methylenechlorid umkristallisiert.

Ausbeute: 5.43 g (84 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 2:1)

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 223 [M<sup>+</sup>]

#### Beispiel XIV

##### 4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

6.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung eingetrocknet, der Rückstand mit Methylenechlorid aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingeengt.

Ausbeute: 2.3 g (46 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 179 [M-H<sup>-</sup>]

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[N-(4-Chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol

(2) 4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(3) 4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(4) 4-(N-Propyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(5) 4-(N-Methyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- 89 -

- (6) 4-(N-Butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (7) 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (8) 4-(N-Benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (9) 4-(Aminomethyl)-nitrobenzol
- (10) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (11) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (12) 4-(Hexamethyleniminomethyl)-nitrobenzol
- (13) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (14) 4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (15) 4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (16) 4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (17) 4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (18) 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (19) 4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (20) 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (21) 4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (22) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (23) 4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-nitrobenzol

- 90 -

- (24) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (25) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (26) 4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (27) 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (28) 4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (29) 4-[N-Methyl-N-(4-bromobenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (30) 4-[N-Methyl-N-(4-fluorobenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (31) 4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (32) 4-[N-Methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (33) 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (34) 4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (35) 4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (36) 4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (37) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (38) 4-(Azetidion-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (39) 4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (40) 4-(3,4-Dihdropiperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

- 91 -

(41) 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

(42) 4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

(43) 4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

(44) 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

(45) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(46) 4-[N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(47) 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol

(48) 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol

(49) 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(50) 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(51) 4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(52) 4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(53) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

(54) 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(55) 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

- 92 -

- (56) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (57) 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (58) 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (59) 4-(Piperin-1-yl-methyl)-1,3-dinitrobenzol
- (60) 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (61) 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (62) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (63) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (64) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (65) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (66) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (67) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (68) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (69) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (70) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- 93 -

(71) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(72) 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(73) 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(74) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(75) 4-(N,N-Dibenzyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(76) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-propyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(77) 4-(N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl)-nitrobenzol

(78) 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(79) 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol

(80) 4-[N-(2-Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(81) 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

(82) 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

(83) 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

(84) 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

(85) 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

(86) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(87) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(88) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(89) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(90) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(91) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol

(92) 4-[(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl]-nitrobenzol

(93) 4-[(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl]-nitrobenzol

(94) 4-[(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl)-methyl]-nitrobenzol

(95) 4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl)-methyl]-nitrobenzol

Beispiel XV4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol

6.0 g 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 10.3 g meta-Chlorperbenzoësäure langsam zugegeben. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 6.2 g (91 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 1:1)

$C_{11}H_{14}N_2O_4S$

Massenspektrum:  $m/z = 270 [M^+]$

Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung hergestellt:

- (1) 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XVI4-[N-(3-Amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

9.5 g 4-[N-(3-Pthalimido-2-yl-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol werden in 200 ml Ethanol gelöst, 11.5 ml Hydrazinhydrat zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand weitgehend eingeengt, Wasser zugegeben und die Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1 aufgereinigt.

Ausbeute: 2.5 g (39 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{10}H_{15}N_3O_4S$

ESI-Massenspektrum:  $m/z = 272 [M-H^-]$

Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung hergestellt:

- (1) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-nitrobenzol

Hergestellt aus 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-phthalimido-2-yl-nitrobenzol

Beispiel XVII

4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

7.5 g 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 0°C 5.0 g Kalium-tert.butylat zugegeben. Nach einer Stunde Röhren bei Raumtemperatur werden 2.6 ml Methyliodid zugetropft und das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der Rückstand auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6.1 g (76 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 186-187°C

Analog Beispiel XVII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol und Ethyliodid

(2) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol und Benzylbromid

Beispiel XVIII

4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

5.0 g 4-Methylaminomethyl-nitrobenzol werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und 4.6 g 2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethylchlorid zugegeben. Nach sechs Stunden Röhren bei 100°C wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Aluminiumoxid-

- 97 -

Säule (Aktivität 2-3) mit Toluol/Ethylacetat 5:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 2.3 g (29 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Toluol/Ethylacetat = 5:1)

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 267 [M-H<sup>-</sup>]

#### Beispiel XIX

##### 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

2.2 g 4-(Ethylaminomethyl)-nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2.6 g Di-tert-butyl dicarbonat (tert.Butoxycarbonyl-anhydrid) 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingengeht.

Ausbeute: 3.4 g der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Schmelzpunkt: 85 °C

Analog Beispiel XIX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-nitrobenzol

(2) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(3) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(4) 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(5) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(6) 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(7) 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(8) 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(9) 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(10) 4-[N-(3-Trifluoracetylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[N-(3-Amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol und Trifluoressigsäureanhydrid

(11) 4-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol

Beispiel XX

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

37.0 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 300 ml Methanol gelöst, 8.0 g Raney-Nickel zugegeben und für 85 Minuten mit 3 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 24.0 g (75 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 191 [M+H<sup>+</sup>]

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

(2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylenediamin

(3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

- 99 -

- (5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
- (6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- (7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- (8) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino]-anilin
- (9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
- (10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino]-anilin
- (11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino]-anilin
- (12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (14) 4-[N-(4-Chlorophenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-anilin
- (15) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (16) 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (17) 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (18) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (19) 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (20) 4-(N-Methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (21) 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (22) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

- 100 -

(23) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

(24) 4-(Hexamethyleniminomethyl)-anilin

(25) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(26) 4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(27) 4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(28) 4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(29) 4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(30) 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(31) 4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(32) 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(33) 4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-anilin

(34) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(35) 4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-anilin

(36) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-anilin

(37) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilin

(38) 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

(39) 4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(40) 4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin

- 101 -

- (41) 4-[N-Methyl-N-(4-bromobenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (42) 4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (43) 4-[N-Methyl-N-(4-fluorobenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (44) 4-[N-Methyl-N-(3-chlorobenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (45) 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (46) 4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (47) 4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- (48) 4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorobenzyl)-aminomethyl]-anilin
- (49) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (50) 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (51) 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
- (52) 4-(Azetidion-1-yl-methyl)-anilin
- (53) 4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (54) 4-(3,4-Dihdropiperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (55) 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (56) 4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin
- (57) 4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin
- (58) 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(59) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(60) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin

(61) 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin

(62) 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(63) 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(64) 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin

(65) 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin

(66) 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

(67) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin

(68) 4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-anilin

(69) 4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-anilin

(70) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

(71) 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-anilin

(72) 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(73) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(74) 4-[N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin

(75) 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin

(76) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-nitro-anilin

(77) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-amino-anilin

(78) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(79) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(80) 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(81) 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(82) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(83) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(84) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(85) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(86) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(87) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(88) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(89) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(90) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

(91) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-anilin

- 104 -

(92) 4- [N- (2- (Pyridin-2-yl) -ethyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin

(93) 4- [N- (2- (Pyridin-4-yl) -ethyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin

(94) 4- [N- (Pyridin-4-yl-methyl) -N-methyl-aminomethyl] -anilin

(95) 4- (N,N-Dibenzylaminomethyl) -anilin

(96) 4- [N- (4-Nitro-benzyl) -N-propyl-aminomethyl] -anilin

(97) 4- [N-Benzyl-N- (3-cyano-propyl) -aminomethyl] -anilin

(98) 4- (N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl) -anilin

(99) 4- [N-Benzyl-N- (2,2,2-trifluorethyl) -aminomethyl] -anilin

(100) 4- [(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl) -methyl-aminomethyl] -anilin

(101) 4- (7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -anilin

(102) 4- (7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -anilin

(103) 4- (7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -anilin

(104) 4- (7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -anilin

(105) 4- (7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl) -anilin

- 105 -

(106) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(107) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(108) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(109) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(110) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(111) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(112) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin

(113) 4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin

(114) 4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin

(115) 4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin

(116) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin

(117) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin

(118) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino]-anilin

- (119) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylenediamin
- (120) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin
- (121) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid
- (122) 4-(Imidazol-4-yl)-anilin
- (123) 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin
- (124) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
- (125) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin
- (126) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin
- (127) 4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin
- (128) N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylenediamin
- (129) N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylenediamin
- (130) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-methyl)-anilin
- (131) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-methyl)-anilin
- (132) 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (133) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylenediamin
- (134) 4-[2-(Imidazol-4-yl)-ethyl]-anilin

- 107 -

(135) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin

(136) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin

(137) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin

(138) N-Cyclohexyl-p-phenylenediamin

(139) 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin

(140) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

(141) 4-Benzyl-anilin

(142) N-(3-Trifluoracetylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylenediamin

(143) 4-Amino-phenylessigsäure-tert.butylester

(144) 4-(Imidazol-2-yl)-anilin

(145) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin

(146) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin

(147) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin

(148) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-anilin

(149) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-anilin

(150) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-amino-anilin

(151) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-acetyl-amino] -3-brom-anilin

(152) 4- [2- (4-Hydroxy-piperidin-1-yl) -ethyl-amino] -anilin

(153) N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-ethylsulfonyl-p-phenylenediamin

(154) N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-propylsulfonyl-p-phenylenediamin

(155) N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-isopropylsulfonyl-p-phenylenediamin

(156) N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-butylsulfonyl-p-phenylenediamin

(157) N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-benzylsulfonyl-p-phenylenediamin

(158) N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N-phenylsulfonyl-p-phenylenediamin

(159) 4- ((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl) -methyl) -anilin

(160) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N- (furan-2-carbonyl) -amino] -anilin

(161) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N- (2-methoxy-benzoyl) -amino] -anilin

(162) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N- (pyridin-3-carbonyl) -amino] -anilin

(163) 4- [N- (2-Dimethylamino-ethyl) -N- (phenyl-acetyl) -amino] -anilin

(164) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

(165) N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

(166) N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(167) N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

(168) 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

(169) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-p-phenylenediamin

(170) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-p-phenylenediamin

(171) N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

(172) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(173) N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(174) N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(175) N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

- 110 -

(176) N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(177) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(178) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(179) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(180) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin

(181) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

(182) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

(183) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

(184) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin

(185) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

(186) 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(187) 4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(188) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

(189) 4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-anilin

- 111 -

(190) 4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(191) 4-[(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(192) 4-[(N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(193) 4-[(N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(194) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(195) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(196) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(197) 4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(198) 4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(199) 4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(200) 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(201) N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(202) N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(203) N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylenediamin

(204) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenyldiamin

(205) N-[(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenyldiamin

(206) N-[(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenyldiamin

Beispiel XXI

4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin

1.1 g 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin werden in 15 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 175 mg Lithiumborhydrid zugegeben, 24 h gerührt, erneut 175 mg Lithiumborhydrid zugegeben und nach weiteren 7.5 Stunden 15 mL Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Man extrahiert dreimal mit je 15 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrostitert. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenechlorid/Methanol/Ammoniak 4:1:0.01 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (27 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 4:1:0.01)

Schmelzpunkt: 157°C

Beispiel XXII

4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoësäuremethylester

54.3 g 3-Nitro-benzoësäuremethylester und 29.0 g Chloressigsäuremethylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung wird bei -10°C zu einer Lösung von 78.5 g Kalium-tert.-butylat in 500 ml Diemthylformamid zugetropft. Es wird für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die

Lösung nach dieser Zeit auf 350 ml konzentrierte Salzsäure in 2 l Eiswasser gegossen. Die Lösung wird 0.5 Stunden gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus 150 ml Methanol umkristallisiert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 48.3 g (51 % der Theorie), enthält ca. 20 % 6-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoësäuremethylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Schmelzpunkt: 65-73 °C

Analog Beispiel XXII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoësäureethylester

Hergestellt aus 4-methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoësäure-ethylester

### Beispiel XXIII

#### 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

48.3 g 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoësäuremethylester werden in 800 ml konzentrierter Essigsäure gelöst, 5.0 g Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig) zugesetzt und die Lösung 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml tert.-Butylmethylether aufgenommen, erneut filtriert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 28.6 g (98 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 208-211 °C

Analog Beispiel XXIII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester

Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoësäure-ethylester

Beispiel XXIV

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

15.0 g 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, 49.6 ml Ortho-benzoësäuretriethylester und 150 ml Acetanhydrid werden 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 16.9 g (61 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5:4:1)

Schmelzpunkt: 98-100°C

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Analog Beispiel XXIV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester, Ortho-benzoësäuretriethylester und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, Ortho-propionsäuretriethylester und Acetanhydrid

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

300 mg gemäß Beispiel II erhaltenes Harz werden in 3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0.2 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin 22 Stunden bei 70°C geschüttelt. Anschließend wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Dann gibt man für 2 Stunden 1 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe zu entfernen. Anschließend gibt man nach weiterem Waschen 4 ml 10%ige Trifluoressigsäure in Methylenchlorid während 60 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein.

Ausbeute: 69 mg

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 452 (M<sup>+</sup>)

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon  
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

Anilin

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 355 (M<sup>+</sup>)

(2) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat  
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und

4-Dimethylaminomethyl-anilin

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 412 (M<sup>+</sup>)

(3) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

(17) 3-Z- [1- (4- (N-Acetyl-aminomethyl) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4- (N-Acetyl-aminomethyl) -anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 426 (M<sup>+</sup>)

(18) 3-Z- [1- (3,4-Dimethoxy-anilino) -1-phenyl-methylen] -6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
3,4-Dimethoxy-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 415 (M<sup>+</sup>)

(19) 3-Z- [1- (4- (Morpholin-4-yl) -anilino) -1-phenyl-methylen] -6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-Morpholin-4-yl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 440 (M<sup>+</sup>)

(20) 3-Z- [1- (4-Acetylamino-anilino) -1-phenyl-methylen] -6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-Acetylamino-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

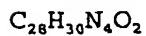
Massenspektrum: m/z = 412 (M<sup>+</sup>)

(21) 3-Z- [1- (4-Amino-anilino) -1-phenyl-methylen] -6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-Amino-anilin

- 116 -

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin

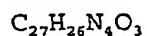


Massenspektrum: m/z = 454 (M<sup>+</sup>)

(4) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

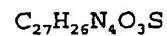


Massenspektrum: m/z = 454 (M<sup>+</sup>)

(5) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: m/z = 486 (M<sup>+</sup>)

(6) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

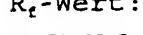


Massenspektrum: m/z = 502 (M<sup>+</sup>)

(7) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-[N-(Phenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: m/z = 474 (M<sup>+</sup>)

- 117 -

(8) 3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 384 (M<sup>+</sup>)

(9) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 480 (M<sup>+</sup>)

(10) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 438 (M<sup>+</sup>)

(11) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
3-Dimethylaminomethyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

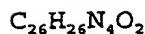
Massenspektrum: m/z = 412 (M<sup>+</sup>)

(12) 3-Z-[1-(3-(N-Methyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
3-(N-Methyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

- 118 -

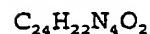


Massenspektrum: m/z = 426 (M<sup>+</sup>)

(13) 3-Z-[1-(3-(Methylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(N-tert.butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.06 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

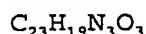


Massenspektrum: m/z = 399 (M+H<sup>+</sup>)

(14) 3-Z-[1-(3-Hydroxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
3-Amino-benzylalkohol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

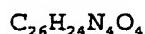


Massenspektrum: m/z = 385 (M<sup>+</sup>)

(15) 3-Z-[1-(4-(Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

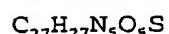


Massenspektrum: m/z = 457 (M+H<sup>+</sup>)

(16) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-(N-Methylsulfonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: m/z = 533 (M<sup>+</sup>)

- 120 -

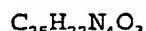
R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: m/z = 370 (M<sup>+</sup>)

(22) 3-Z-[1-(4-N-Methyl-N-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

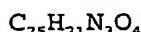
Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilin



Massenspektrum: m/z = 426 (M<sup>+</sup>)

(23) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäureethylester

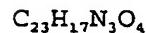


Massenspektrum: m/z = 427 (M<sup>+</sup>)

(24) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure

R<sub>f</sub>-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

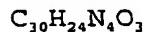


Massenspektrum: m/z = 398 (M-H<sup>+</sup>)

(25) 3-Z-[1-(4-Benzylcarbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure-benzylamid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: m/z = 488 (M<sup>+</sup>)

(26) 3-Z-[1-(Cyclohexyl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

- 121 -

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
Cyclohexylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 361 (M<sup>+</sup>)

(27) 3-Z-[1-(4-Amino-cyclohexyl-amino)-1-phenyl-methylen]-  
6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-Amino-cyclohexylamin

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 376 (M<sup>+</sup>)

(28) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methy-  
len]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und  
4-Amino-1-methyl-piperidin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 376 (M<sup>+</sup>)

(29) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-me-  
thylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und  
4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 390 (M<sup>+</sup>)

(30) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-methyl-methy-  
len]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und  
3-Dimethylaminomethyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 351 (M+H<sup>+</sup>)

- 122 -

(31) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat.

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 426 (M<sup>+</sup>)

(32) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilin

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

Massenspektrum: m/z = 458 (M+H<sup>+</sup>)

(33) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Chlor-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 327/329 (M<sup>+</sup>)

(34) 3-Z-[1-(3-Chlor-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 3-Chlor-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

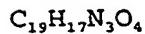
Massenspektrum: m/z = 327/329 (M<sup>+</sup>)

(35) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoësäuremethylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

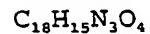
- 123 -



Massenspektrum: m/z = 351 (M<sup>+</sup>)

(36) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoësäure

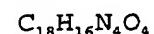


Massenspektrum: m/z = 336 (M-H<sup>+</sup>)

(37) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Methyl-3-nitro-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

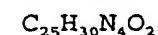


Massenspektrum: m/z = 352 (M<sup>+</sup>)

(38) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

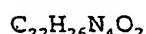


Massenspektrum: m/z = 418 (M<sup>+</sup>)

(39) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 3-Dimethylaminomethyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: m/z = 378 (M<sup>+</sup>)

(40) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

- 124 -

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.81 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 454 (M<sup>+</sup>)

(41) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-  
amino)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-  
trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

Massenspektrum: m/z = 486 (M+H<sup>+</sup>)

(42) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-  
2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
4-Chlor-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 355/357 (M<sup>+</sup>)

(43) 3-Z-[1-(3-Chlor-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-  
2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
3-Chlor-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 355/357 (M<sup>+</sup>)

(44) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-propyl-methylen]-  
6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
4-Amino-benzoësäuremethylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

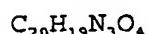
C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- 125 -

Massenspektrum: m/z = 379 (M<sup>+</sup>)

(45) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
4-Amino-benzoësäure

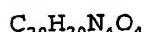


Massenspektrum: m/z = 364 (M-H<sup>+</sup>)

(46) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-anilino)-1-propyl-methylen]-  
6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und  
4-Methyl-3-nitro-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: m/z = 380 (M<sup>+</sup>)

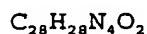
### Beispiel 2

3-Z-[1-(3-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-  
6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

2.0 g gemäß Beispiel II erhaltenem Harz werden analog Beispiel 1 mit 2.0 g 3-Aminobenzylalkohol in 20 ml Dimethylformamid 22 Stunden bei 70°C umgesetzt. Dann wird das Lösungsmittel abgesaugt und das Harz mit Dimethylformamid und Methylenchlorid mehrmals gewaschen. Anschließend werden 200 mg des feuchten beladenen Harzes in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.2 ml Methansulfonsäurechlorid und 0.1 ml Triethylamin 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen. Anschließend wird das Harz mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen, in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.2 ml Piperidin versetzt. Nach 1 Stunde wird das Harz mit Methylenchlorid und Dimethylformamid gewaschen und dann analog Beispiel 1 mit Trifluoressigsäure behandelt.

Ausbeute: 15 mg

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: m/z = 452 (M<sup>+</sup>)

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Diethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 440 (M<sup>+</sup>)

(2) 3-Z-[1-(3-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Benzylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 474 (M<sup>+</sup>)

(3) 3-Z-[1-(3-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und N-Methyl-benzylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 488 (M<sup>+</sup>)

(4) 3-Z-[1-(3-(Butylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Butylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

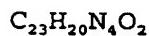
C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 440 (M<sup>+</sup>)

- 127 -

(5) 3-Z-[1-(3-(Aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Ammoniak

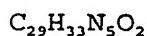


Massenspektrum: m/z = 385 (M+H<sup>+</sup>)

(6) 3-Z-[1-(3-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 1-Dimethylamino-3-methylaminopropan

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

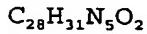


Massenspektrum: m/z = 484 (M+H<sup>+</sup>)

(7) 3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 1-Dimethylamino-2-methylaminoethan

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum: m/z = 470 (M+H<sup>+</sup>)

### Beispiel 3

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

1.5 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 1.1 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und 45 Minuten bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5.0 ml Piperidin zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität: 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol (100:3) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1.1 g (58% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 100:3)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 481 [M<sup>+</sup>]

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Bromanilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 462/464 [M<sup>+</sup>]

(2) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 30:1)

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M+H<sup>+</sup>]

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Essigester/Ethanol = 20:1)

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M+H<sup>+</sup>]

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

- 129 -

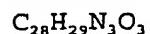


Massenspektrum: m/z = 509 [M<sup>+</sup>]

(5) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

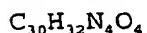


Massenspektrum: m/z = 455 [M<sup>+</sup>]

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)



Massenspektrum: m/z = 512 [M<sup>+</sup>]

(7) 3-Z-[1-(4-tert.Butyloxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-tert.Butyloxycarbonyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

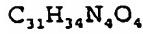


Massenspektrum: m/z = 484 [M<sup>+</sup>]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)



Massenspektrum: m/z = 526 [M<sup>+</sup>]

- 130 -

(9) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

Massenspektrum: m/z = 548 [M<sup>+</sup>]

(10) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M+H<sup>+</sup>]

(11) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 485 [M+H<sup>+</sup>]

(12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M+H<sup>+</sup>]

(13) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 131 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-methyl-acetanilid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 15:1)

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 455 [M<sup>+</sup>]

(14) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Massenspektrum: m/z = 491 [M<sup>+</sup>]

(15) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:2:0.01)

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 563 [M+H<sup>+</sup>]

(16) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

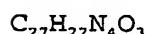
ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H<sup>-</sup>]

- 132 -

(17) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-4-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

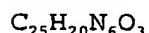


Massenspektrum: m/z = 450 [M<sup>+</sup>]

(18) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

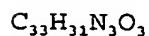


ESI-Massenspektrum: m/z = 451 [M-H<sup>-</sup>]

(19) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

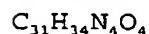


ESI-Massenspektrum: m/z = 516 [M-H<sup>-</sup>]

(20) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilin)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

(21) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon.

- 133 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 466 [M-H<sup>-</sup>]

(22) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-phenethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 530 [M-H<sup>-</sup>]

(23) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H<sup>-</sup>]

(25) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 134 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethylaminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M-H<sup>-</sup>]

(26) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.9 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 432 [M-H<sup>-</sup>]

(27) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M-H<sup>-</sup>]

(28) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

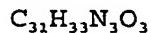
ESI-Massenspektrum: m/z = 428 [M+H<sup>+</sup>]

(29) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

- 135 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

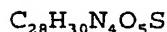


ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M+H<sup>+</sup>]

(30) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

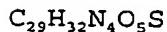


ESI-Massenspektrum: m/z = 533 [M-H<sup>-</sup>]

(31) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

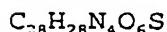


ESI-Massenspektrum: m/z = 547 [M-H<sup>-</sup>]

(32) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 547 [M-H<sup>-</sup>]

(33) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 136 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H<sup>-</sup>]

(34) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H<sup>-</sup>]

(35) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H<sup>-</sup>]

(36) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 533 [M-H<sup>-</sup>]

(37) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 137 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M-H<sup>-</sup>]

(38) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methylamino)-anilino]-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(39) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 498 [M-H<sup>-</sup>]

(40) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 466 [M-H<sup>-</sup>]

(41) 3-Z-[1-(4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 519 [M-H<sup>-</sup>]

(42) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 484 [M-H<sup>-</sup>]

(43) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 516 [M-H<sup>-</sup>]

(44) 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 501 [M-H<sup>-</sup>]

(45) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 139 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H<sup>-</sup>]

(46) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 502 [M-H<sup>-</sup>]

(47) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 500 [M-H<sup>-</sup>]

(48) 3-Z-[1-(4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

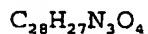
ESI-Massenspektrum: m/z = 463 [M-H<sup>-</sup>]

(49) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

- 140 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

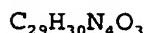


ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M-H<sup>-</sup>]

(50) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1)

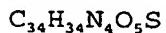


ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M-H<sup>-</sup>]

(51) 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

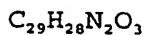


ESI-Massenspektrum: m/z = 609 [M-H<sup>-</sup>]

(52) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Cyclohexyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 451 [M-H<sup>-</sup>]

(53) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

$C_{29}H_{23}N_3O_3$ ESI-Massenspektrum: m/z = 460 [M-H<sup>-</sup>]

(54) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

 $R_f$ -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01) $C_{27}H_{22}N_4O_3$ ESI-Massenspektrum: m/z = 449 [M-H<sup>-</sup>]

(55) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

 $R_f$ -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01) $C_{27}H_{22}N_4O_3$ ESI-Massenspektrum: m/z = 449 [M-H<sup>-</sup>]

(56) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-1-methyl-piperidin

 $R_f$ -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1) $C_{23}H_{25}N_3O_3$ ESI-Massenspektrum: m/z = 390 [M-H<sup>-</sup>]

(57) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilin

 $R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1) $C_{27}H_{22}N_4O_3$ ESI-Massenspektrum: m/z = 449 [M-H<sup>-</sup>]

- 142 -

(58) 3-Z-[1-(4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M-H<sup>-</sup>]

(59) 3-Z-[1-(4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H<sup>-</sup>]

(60) 3-Z-[1-(4-Benzyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Benzyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Schmelzpunkt: 224°C

(61) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Trifluoracetylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Trifluoracetylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 615 [M-H<sup>-</sup>]

- 143 -

(62) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Aminophenylessigsäure-tert.butylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(63) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-tert.Butoxycarbonyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 435 [M-H<sup>-</sup>]

(64) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 567 [M-H<sup>-</sup>]

(65) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 449 [M-H<sup>-</sup>]

(66) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 144 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 6-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-nitrobenzol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 578 [M-H<sup>-</sup>]

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 548 [M-H<sup>-</sup>]

(68) 3-Z-[1-(4-((3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 623 [M-H<sup>-</sup>]

(69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-chlor-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 567/569 [M-H<sup>-</sup>]

- 145 -

(70) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H<sup>-</sup>]

(71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H<sup>-</sup>]

(73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

- 146 -

(74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

(75) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M-H<sup>-</sup>]

(76) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 512 [M-H<sup>-</sup>]

(77) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H<sup>-</sup>]

(78) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H<sup>-</sup>]

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H<sup>-</sup>]

(80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 575 [M-H<sup>-</sup>]

(81) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

- 148 -

ESI-Massenspektrum: m/z = 595 [M-H<sup>-</sup>]

(82) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 609 [M-H<sup>-</sup>]

(83) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 547 [M-H<sup>-</sup>]

(84) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

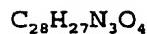
ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M-H<sup>-</sup>]

(85) 3-Z-[1-(4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

- 149 -

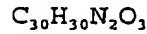


ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M-H<sup>-</sup>]

(86) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Cyclohexyl-methyl)-anilin (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1992, 27, 537-544)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

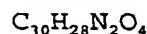


ESI-Massenspektrum: m/z = 465 [M-H<sup>-</sup>]

(87) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

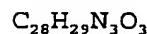


ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M-H<sup>-</sup>]

(88) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

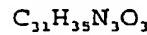


ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M-H<sup>-</sup>]

(89) 3-Z-[1-(4-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M-H<sup>-</sup>]

- 150 -

(90) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 549 [M-H<sup>-</sup>]

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 589 [M-H<sup>-</sup>]

(92) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

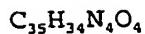
ESI-Massenspektrum: m/z = 560 [M-H<sup>-</sup>]

(93) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 151 -

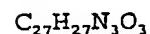


ESI-Massenspektrum: m/z = 573 [M-H<sup>-</sup>]

(94) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

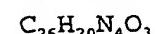


ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M-H<sup>-</sup>]

(95) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-2-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

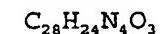


ESI-Massenspektrum: m/z = 435 [M-H<sup>-</sup>]

(96) 3-Z-[1-(4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

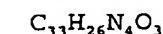


ESI-Massenspektrum: m/z = 463 [M-H<sup>-</sup>]

(97) 3-Z-[1-(4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

- 152 -

(98) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M-H<sup>-</sup>]

(99) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 523 [M-H<sup>-</sup>]

(100) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

(101) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 614 [M-H<sup>-</sup>]

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 509 [M-H<sup>-</sup>]

(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 575/577 [M-H<sup>-</sup>]

(104) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

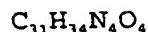
ESI-Massenspektrum: m/z = 449 [M-H<sup>-</sup>]

(105) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-p-phenylenediamin

- 154 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

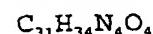


ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

(106) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

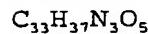


ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M-H<sup>-</sup>]

(107) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

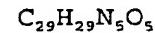


ESI-Massenspektrum: m/z = 554 [M-H<sup>-</sup>]

(108) 3-Z-[1-(4-(N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylen diamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H<sup>-</sup>]

(109) 3-Z-[1-(4-(N-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M-H<sup>-</sup>]

(110) 3-Z-[1-(4-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M-H<sup>-</sup>]

(111) 3-Z-[1-(4-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 638 [M-H<sup>-</sup>]

(ii2) 3-Z-[1-(4-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 537 [M-H<sup>-</sup>]

- 156 -

(113) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 573 [M-H<sup>-</sup>]

(114) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H<sup>-</sup>]

(115) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

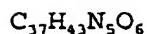
ESI-Massenspektrum: m/z = 551 [M-H<sup>-</sup>]

(116) 3-Z-[1-(4-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenyldiamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 157 -

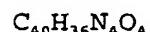


ESI-Massenspektrum: m/z = 652 [M-H<sup>-</sup>]

(117) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

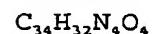


ESI-Massenspektrum: m/z = 635 [M-H<sup>-</sup>]

(118) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylenediamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

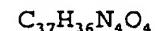


ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M-H<sup>-</sup>]

(119) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

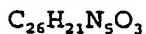


ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M-H<sup>-</sup>]

(120) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

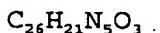


ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M-H<sup>-</sup>]

(121) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

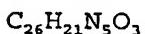


ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M-H<sup>-</sup>]

(122) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

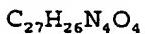


ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M-H<sup>-</sup>]

(123) 3-Z-[1-(4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

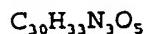


ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H<sup>-</sup>]

(124) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

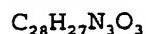


ESI-Massenspektrum: m/z = 514 [M-H<sup>-</sup>]

(125) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

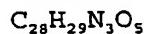


ESI-Massenspektrum: m/z = 452 [M-H<sup>-</sup>]

(126) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

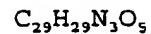


ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M-H<sup>-</sup>]

(127) 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

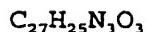


ESI-Massenspektrum: m/z = 498 [M-H<sup>-</sup>]

(128) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

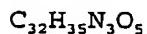
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.5)

ESI-Massenspektrum: m/z = 438 [M-H<sup>-</sup>]

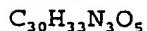
(129) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M-H<sup>-</sup>]

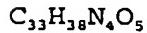
(130) 3-Z-[1-(4((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

ESI-Massenspektrum: m/z = 514 [M-H<sup>-</sup>]

(131) 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon  
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M+H<sup>+</sup>]

(132) 3-Z-[1-(4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H<sup>-</sup>]

(133) 3-Z-[1-(4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(134) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Methyl-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 383 [M-H<sup>-</sup>]

(135) 3-Z-[1-(4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M-H<sup>-</sup>]

(136) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 456 [M-H<sup>-</sup>]

(137) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H<sup>-</sup>]

(138) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(139) 3-Z-[1-(4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M-H<sup>-</sup>]

Beispiel 4

3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

485 mg 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst und 6.0 ml Trifluoessigsäure zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 375 mg (87 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 428 [M<sup>+</sup>]

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 398 [M-H<sup>-</sup>]

(2) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M-H<sup>-</sup>]

(3) 3-Z-[1-(4-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 441 [M-H<sup>-</sup>]

(4) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxy-carbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 379 [M-H<sup>-</sup>]

(5) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M+H<sup>+</sup>]

(6) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

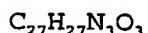
C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M-H<sup>-</sup>]

(7) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)



ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M+H<sup>+</sup>]

(8) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)



ESI-Massenspektrum: m/z = 411 [M-H<sup>-</sup>]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

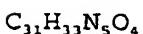


ESI-Massenspektrum: m/z = 552 [M-H<sup>-</sup>]

(10) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)



ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M+H<sup>+</sup>]

(11) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M-H<sup>-</sup>]

(12) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 471 [M+H<sup>+</sup>]

#### Beispiel 5

3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 20 ml Ethanol gelöst, 0.2 ml 1N Salzsäure zugesetzt und das Gemisch 70 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Die Reaktionslösung wird filtriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 50 mg (53 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

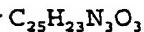
ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M-H<sup>-</sup>]

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

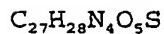


ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H<sup>-</sup>]

(2) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

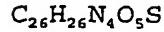


ESI-Massenspektrum: m/z = 519 [M-H<sup>-</sup>]

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

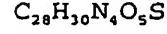


ESI-Massenspektrum: m/z = 505 [M-H<sup>-</sup>]

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)



ESI-Massenspektrum: m/z = 533 [M-H<sup>-</sup>]

(5) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 524 [M-H<sup>-</sup>]

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H<sup>-</sup>]

(7) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Methylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H<sup>-</sup>]

#### Beispiel 6

3-Z-[1-(4-Ureidomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

300 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml Methanol gelöst

und 200 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend werden 400 mg Kaliumcyanat in 5 ml Wasser zugegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einrotiert, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen und je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 100 mg (21 % der Theorie),  
 $R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)  
 $C_{25}H_{22}N_4O_4$   
ESI-Massenspektrum: m/z = 441 [M-H<sup>-</sup>]

#### Beispiel 7

##### 3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

300 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 300 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend werden 700 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin in 5 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach einem Tag Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (87 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.1 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{25}H_{23}N_5O_3$

Massenspektrum: m/z = 441 [M<sup>+</sup>]

#### Beispiel 8

##### 3-Z-[1-(4-Acetylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 5 ml Eisessig gelöst, 0.1 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reak-

tionslösung auf gesättigte Sodalösung gegossen und viermal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (23 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M-H<sup>-</sup>]

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

Methansulfonylchlorid/Triethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 476 [M-H<sup>-</sup>]

(2) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

Benzoylchlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

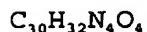
C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M-H<sup>-</sup>]

(3) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Acetylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H<sup>-</sup>]

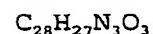
Beispiel 9

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

0.8 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 30 ml Ethanol gelöst, 8.3 ml 1N Natronlauge zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 8.3 ml 1N Salzsäure neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.7 g (89 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)



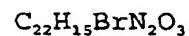
Massenspektrum: m/z = 453 [M<sup>+</sup>]

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

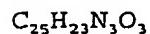


ESI-Massenspektrum: m/z = 435/437 [M+H<sup>+</sup>]

(2) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)



ESI-Massenspektrum: m/z = 414 [M+H<sup>+</sup>]

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H<sup>-</sup>]

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M+H<sup>+</sup>]

(5) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 435 [M-H<sup>-</sup>]

(6) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M-H<sup>-</sup>]

(7) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H<sup>-</sup>]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4:1)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M-H<sup>-</sup>]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 512 [M-H<sup>-</sup>]

(10) 3-Z-[1-(4-((N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 6:1)

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 470 [M-H<sup>-</sup>]

Beispiel 10

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

0.9 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon werden in 35 ml Dimethylformamid suspendiert und 0.4 g Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Gemisch wird 14 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 20 ml Methanol zugegeben und nochmals 3 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (3:1) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 0.5 g (49% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M+H<sup>+</sup>]

Analog Beispiel 10 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-benzylloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Benzylalkohol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30:1)

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 543 [M<sup>+</sup>]

(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-isopropylloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Isopropanol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Isopropanol  
= 30:1)

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 495 [M<sup>+</sup>]

- 175 -

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-propyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und n-Propanol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 495 [M<sup>+</sup>]

(4) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-butyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und n-Butanol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 509 [M<sup>+</sup>]

(5) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ammoniak

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 432/434 [M-H<sup>-</sup>]

(6) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ethylaminegas

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 480 [M<sup>+</sup>]

(7) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-methoxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Methylglycol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 470 [M-H<sup>-</sup>]

(8) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-dimethylamino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon  
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2-Dimethylaminoethanol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H<sup>-</sup>]

(9) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethanol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:2)

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M-H<sup>-</sup>]

(10) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2,2,2-trifluorethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2,2,2-Trifluorethanol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 494 [M-H<sup>-</sup>]

### Beispiel 11

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

0.9 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon, 0.8 g TBTU und 0.4 g HOBT wer-

den in 25 ml Dimethylformamid suspendiert und 1.0 ml Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird bei 10-15°C über 15 Minuten Ammoniakgas eingeleitet und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.6 g (64 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 6:4)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 453 [M+H<sup>+</sup>]

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Dimethylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M+H<sup>+</sup>]

(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-ethyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und N-Ethyl-N-methylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 495 [M+H<sup>+</sup>]

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Methylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 467 [M+H<sup>+</sup>]

(4) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxyl-2-indolinon und Methylaminhydrochlorid/Triethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 2:1)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 426 [M<sup>+</sup>]

(5) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und

Ethanolamin/Diisopropylethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 495 [M-H<sup>-</sup>]

(6) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-diethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Diethylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 509 [M+H<sup>+</sup>]

(7) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat/Ethanol = 4:2:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M-H<sup>-</sup>]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M-H<sup>-</sup>]

### Beispiel 12

3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon x Citronensäure

3.25 g Citronensäuremonohydrat werden in 50 ml Methanol vorgelegt und 5.0 g 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon bei Raumtemperatur zugegeben. Die entstandene Lösung wird eingeengt, der Rückstand mit Ether gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 6.3 g (90 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

Schmelzpunkt: 198°C

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> x C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M-H<sup>-</sup>]

Elementaranalyse: Ber.: C 60.34 H 5.37 N 8.28

Gef.: 59.98 5.25 8.13

Analog Beispiel 12 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon x Methansulfonsäure

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und Methansulfonsäure

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

Schmelzpunkt: 275°C

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> x CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M-H]<sup>-</sup>

Elementaranalyse: Ber.: C 61.92 H 5.59 N 8.03 S 6.12  
Gef.: 61.43 5.87 7.85 5.39

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(2) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(3) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(4) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(5) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(6) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (7) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (8) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (9) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (10) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (11) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (12) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (14) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (15) 3-Z-[1-(4-(Propylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (16) 3-Z-[1-(4-(Butylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (17) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (18) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (19) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (20) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (23) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (24) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (25) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (26) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (27) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (28) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (29) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (30) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (31) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (32) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (34) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (35) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (36) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (37) 3-Z-[1-(4-(Acetylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (38) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (39) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (40) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (41) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (42) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(43) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(44) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(45) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(46) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(47) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(48) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(49) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(50) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(51) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(52) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(53) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(54) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(55) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(56) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(57) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(58) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(59) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(60) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(61) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(62) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(63) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(64) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(65) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(66) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(68) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(70) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Morpholin-4-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(75) 3-Z-[1-(4-(N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(76) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(77) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(78) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(80) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(81) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(82) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(83) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(84) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(85) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(86) 3-Z-[1-(4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(87) 3-Z-[1-(4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(88) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(89) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(90) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(91) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(92) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(93) 3-Z-[1-(Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(94) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(95) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(96) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(97) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(98) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (99) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-ethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (101) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-butylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (104) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-butylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (105) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (106) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-ethylen]-6-ethoxy-carbonyl-2-indolinon
- (107) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-propyliden]-6-ethoxy-carbonyl-2-indolinon
- (108) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-butylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (109) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (110) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(111) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(112) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propionyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(113) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylamino-butyryl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(114) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(2-dimethylamino-ethylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(115) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(3-dimethylamino-propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(116) 3-Z-[1-(4-((2-Hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(117) 3-Z-[1-(4-((2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(118) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(119) 3-Z-[1-(4-((3-Dimethylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(120) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(121) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(122) 3-Z-[1-(4-((2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(123) 3-Z-[1-(4-((3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(124) 3-Z-[1-(4-((2-Acetylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(125) 3-Z-[1-(4-((3-Acetylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(126) 3-Z-[1-(4-((2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(127) 3-Z-[1-(4-((3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(128) 3-Z-[1-(4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(129) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(131) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(132) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(133) 3-Z-[1-(4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(134) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(135) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(136) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(137) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(138) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(139) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(140) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(141) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(142) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(143) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(144) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(145) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(146) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(147) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(148) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(149) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(150) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(151) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(152) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(153) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(154) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(155) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(156) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(157) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-(methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(158) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(159) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(160) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(161) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-(ethoxycarbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(162) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(163) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(164) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(165) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(166) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(167) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(168) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(169) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(170) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(171) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(172) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazo-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(173) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(174) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(175) 3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(176) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(177) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(178) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(179) 3-Z-[1-(4-(Di-(2-hydroxyethyl)-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(180) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(181) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(182) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(183) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(184) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(185) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(186) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(187) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(188) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(190) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(191) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(192) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(193) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(194) 3-Z-[1-(4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(195) 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(196) 3-Z-[1-(4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(197) 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(198) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(199) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(200) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(201) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(202) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(203) 3-Z-[1-(4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(204) 3-Z-[1-(4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(205) 3-Z-[1-(4-Benzyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(206) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(207) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(208) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(209) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(211) 3-Z-[1-(4-((3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(215) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(216) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(217) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 200 -

- (218) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (219) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (220) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (221) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (223) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (224) 3-Z-[1-(4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (225) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (226) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (227) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (228) 3-Z-[1-(4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 201 -

(229) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(231) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(233) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(234) 3-Z-[1-(4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(235) 3-Z-[1-(4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(236) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(237) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(238) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 202 -

(239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(240) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(241) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(242) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(243) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(244) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(245) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(246) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(247) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(248) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 203 -

(249) 3-Z-[1-(4-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(250) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(251) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(252) 3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(253) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(254) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(255) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(256) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(257) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(258) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(259) 3-Z-[1-(4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(260) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(261) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(262) 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(263) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(264) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(265) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(266) 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(267) 3-Z-[1-(4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(268) 3-Z-[1-(4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 205 -

(269) 3-Z-[1-(4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(274) 3-Z-[1-(4-((N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(275) 3-Z-[1-(4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(276) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(277) 3-Z-[1-(4-((2-(Piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 206 -

(279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(280) 3-Z-[1-(4-Ureidomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(281) 3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(282) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(283) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Acetylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(286) 3-Z-[1-(4-((N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(287) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(288) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(289) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

- 207 -

(290) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(291) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(292) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(293) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(294) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(295) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(296) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(297) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(298) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(299) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(300) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(301) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 208 -

(302) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(303) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(304) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(305) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(306) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(307) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(308) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(309) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(310) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(311) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(312) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(313) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(314) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(315) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(316) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(317) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(318) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(319) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(320) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(321) 3-Z-[1-(4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(322) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(323) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(324) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(325) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 210 -

(326) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(327) 3-Z-[1-(4-(N-Dipropylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(328) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(329) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(330) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(331) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-ethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(332) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-propyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(333) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-butyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(334) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(335) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(336) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (337) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (338) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (339) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (340) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (341) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (342) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (343) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (344) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (345) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (346) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (347) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 212 -

(348) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(349) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(350) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(351) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-Morpholin-1-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(352) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(353) 3-Z-[1-(4-(N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(354) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(355) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(356) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 213 -

(357) 3-Z-[1-(4-(N-((Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(358) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(359) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(360) 3-Z-[1-(4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(361) 3-Z-[1-(4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(362) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(363) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(364) 3-Z-[1-(4((N-Phenethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(365) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(366) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-(dimethylaminocarbonyl-methyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(367) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(368) 3-Z-[1-(4-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (369) 3-Z-[1-(4-Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (370) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (371) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (372) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (373) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (374) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (375) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (376) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (377) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (378) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (379) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (380) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 215 -

(381) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(382) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(383) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(384) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-methylen]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(385) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-ethyliden]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(386) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-propyliden]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(387) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-butyliden]-6-methoxy-carbonyl-2-indolinon

(388) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(389) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(390) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbo-nyl-2-indolinon

(391) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(392) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-anilino)-1-me-thyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 216 -

(393) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(394) 3-Z-[1-(4-((Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(395) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(396) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(397) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chloro-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(398) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methylbenzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(399) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(400) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(401) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propionyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(402) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyryl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 217 -

(403) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(2-dimethylamino-ethylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(404) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(3-dimethylamino-propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(405) 3-Z-[1-(4-((2-Hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(406) 3-Z-[1-(4-((2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(407) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(408) 3-Z-[1-(4-((3-Dimethylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(409) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(410) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(411) 3-Z-[1-(4-((2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(412) 3-Z-[1-(4-((3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(413) 3-Z-[1-(4-((2-Acetylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 218 -

(414) 3-Z-[1-(4-((3-Acetylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(415) 3-Z-[1-(4-((2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(416) 3-Z-[1-(4-((3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(417) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(418) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(419) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(420) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(421) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(422) 3-Z-[1-(4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(423) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(424) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 219 -

(425) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(426) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(427) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(428) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(429) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(430) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(431) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(432) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(433) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 220 -

(434) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(435) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(436) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(437) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(438) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(439) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(440) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(441) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(442) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 221 -

(443) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(444) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(445) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(446) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(447) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(448) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(449) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(450) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(451) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(452) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(453) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(454) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 222 -

(455) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(456) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(457) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(458) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(459) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(460) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-hydroxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(461) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(ethoxycarbonyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(462) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carboxy-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(463) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carbamoyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(464) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-hydroxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(465) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(ethoxycarbonyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

- 223 -

(466) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carboxy-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(467) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carbamoyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(468) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-methoxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(469) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-dimethylamino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(470) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-(N-tert.butoxycarbonyl-amino)-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(471) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(472) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2,2,2-trifluorethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(473) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(474) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazo-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(475) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(476) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(477) 3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(478) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(479) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(480) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(481) 3-Z-[1-(4-(N-(2-hydroxyethyl)-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(482) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(483) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(484) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(485) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(486) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(487) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(488) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(489) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(490) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(491) 3-Z-[1-(4-tert.Butyloxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(492) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(493) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(494) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(495) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(496) 3-Z-[1-(4-((N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(497) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(498) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(499) 3-Z-[1-(4-((Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(500) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(501) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(502) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chloro-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(503) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(504) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(505) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(506) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(507) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(508) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Beispiel 13Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75.0 mg
Mannitol	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 14Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35.0 mg
Mannitol	100.0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 15Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 16Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Milchzucker	136.0 mg
(3) Maisstärke	80.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt.

mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 17

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
(4) Magnesiumstearat	2.0 mg
	160.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 18

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
	430.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 19Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

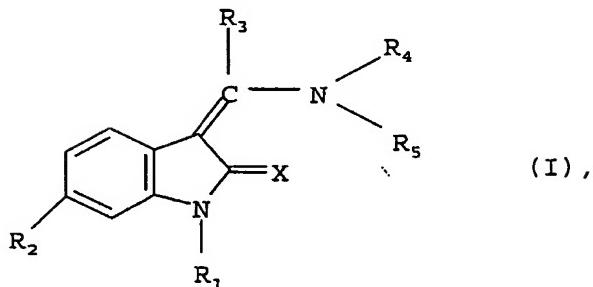
Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
	2 000.0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. In 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,

R2 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder,

sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub>, ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Cycloalkylen-

- 233 -

iminosulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

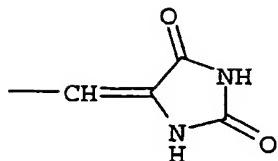
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonyl-amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylenimino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylmercapto-gruppe,

eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-al-kylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-pi-perazinocarbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-al-kyaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R<sub>7</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>7</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt

- 236 -

sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C<sub>1-7</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-7</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine  $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- $\omega$ -hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-( $\omega$ -(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

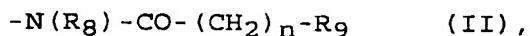
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R<sub>9</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

R<sub>11</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-benzylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy- oder

$C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe oder eine 4-bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylenegruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkylamino-,  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminostickstoffatom durch eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{2-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylenegruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann,

- 239 -

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, Carboxy-, C<sub>1..4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(C<sub>1..4</sub>-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C<sub>1..4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

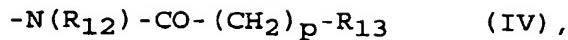
bedeutet,

oder R<sub>6</sub> eine C<sub>1..4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-C<sub>2..4</sub>-alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

- 240 -

eine Gruppe der Formel



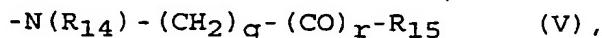
in der

$\text{R}_{12}$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- oder  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe oder eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-carbonyl-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $\text{C}_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-sulfonyl-amino-,  $\text{N}-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-\text{C}_{1-3}\text{-alkyl-sulfonylamino-}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl-aminosulfonyl-}$  oder Di-( $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ )-aminosulfonyl-gruppe substituierte  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$p$  eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

$\text{R}_{13}$  die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe  $\text{R}_7$  annimmt, oder, sofern  $p$  eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



in der

$\text{R}_{14}$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-sulfonylgruppe,

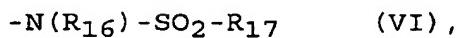
$q$  eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

- 241 -

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R<sub>15</sub> die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R, annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>16</sub> ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>17</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Aminogruppe oder

eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-5</sub>-alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte

- 242 -

Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylen-dioxygruppe ersetzt sein können,

und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines an kondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

und das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub>, wie vorstehend erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxy carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

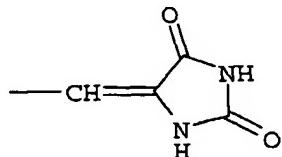
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Amino-, Acetyl amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>1-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, eine Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Pyrrolidino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-, Piperidino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylmercaptopgruppe,

eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine terminal durch die Gruppe R<sub>7</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R, eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine  $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- $\omega$ -hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-( $\omega$ -(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

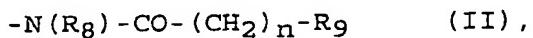
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-gruppe,

- 247 -

eine Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R<sub>9</sub> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, Benzylamino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R<sub>11</sub> eine Amino-, C<sub>1..3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1..4</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-C<sub>1..3</sub>-alkoxygruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C<sub>4..7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>4..7</sub>-Cycloalkenylamino- gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1..3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxy- oder C<sub>1..3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1..3</sub>-alkyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1..3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1..3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1..3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1..3</sub>-alkyl- aminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1..3</sub>-Alkyl)-,

- 249 -

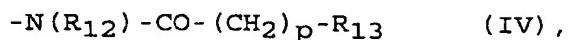
-N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R<sub>6</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

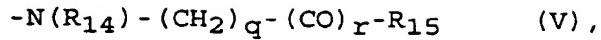
R<sub>12</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R<sub>13</sub>, die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R, annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

- 250 -

eine Gruppe der Formel



in der

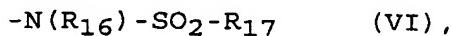
$R_{14}$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonylgruppe,

$q$  eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

$r$  die Zahl 1 oder, sofern  $q$  eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

$R_{15}$  die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe  $R$ , annimmt,

eine Gruppe der Formel



in der

$R_{16}$  ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe und

$R_{17}$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei alle in den unter R<sub>6</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino sulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe ersetzt sein kann und wobei die 5-gliedrigen, mindestens eine Iminogruppe enthaltenden Heteroarylgruppen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sind, zu verstehen ist,

ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen

der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenoxy carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C<sub>2-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R<sub>4</sub> keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

$R_4$  eine  $C_{5-6}$ -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

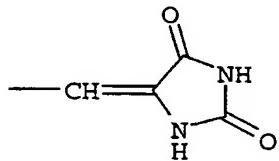
eine Phenylgruppe, eine durch  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Nitrogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine durch die Gruppe  $R_6$  substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Amino- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei  $R_6$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder  $C_{5-6}$ -Cycloalkylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel



eine Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-amino-carbonyl- oder  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl-carbonylgruppe,

eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine unverzweigte, terminal durch die Gruppe R, substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

R, eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

wobei in einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-ersetzt sein kann oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe oder eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-al-ky-l-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-al-ky-lamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe,

eine  $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- $\omega$ -hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder Di-( $\omega$ -(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

- 255 -

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

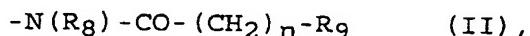
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder

C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R<sub>9</sub> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylenegruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

$R_{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$m$  eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern  $m$  eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

$R_{11}$  eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- oder Methoxy- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}$ -Alkyl)- oder  $-N(C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepino-gruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituiert oder

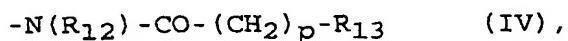
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-,  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}$ -Alkyl)-,  $-N(C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)-,  $-N(Benzoyl)-$  oder  $-N(Phenyl-C_{1-3}$ -alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Piperazinogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet,

oder R<sub>6</sub> eine geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R<sub>12</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

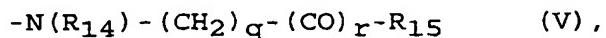
p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R<sub>13</sub> eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Benzylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Di-(2-methoxy-ethyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder Aminocarbonyl-methyl-N-(methyl)-amino-gruppe,

eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolylgruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Piperazino-gruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

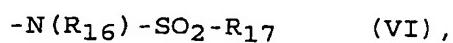
$R_{14}$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-, Furylcarbonyl-, Pyridinyl-carbonyl-, Furyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-, Pyridinyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

$R_{15}$  eine Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino- oder N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylaminogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

$R_{16}$  ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R_{17}$ , eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

wobei alle in den unter  $R_6$  genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder F<sup>-</sup>Atom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können und

$R_5$  ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen auch in Form der tert.Butoxycarbonyl-Precursorgruppe vorliegen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,

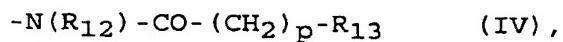
R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe und

R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> monosubstituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>6</sub> eine N-Methyl-imidazol-2-yl-gruppe,

eine unverzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Piperidino- oder 2,6-Dimethyl-piperidinogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



- 260 -

in der

R<sub>12</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

p eine der Zahlen 1 oder 2 und

R<sub>13</sub> eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

oder eine Gruppe der Formel

-N(R<sub>14</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(CO)<sub>r</sub>-R<sub>15</sub> (V),

in der

R<sub>14</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist,  
auch die Zahl 0 und

R<sub>15</sub> eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe bedeuten,

darstellen,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren  
Gemische und deren Salze.

5. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I  
gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon,

(c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon ,

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

- 262 -

(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(q) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

(s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

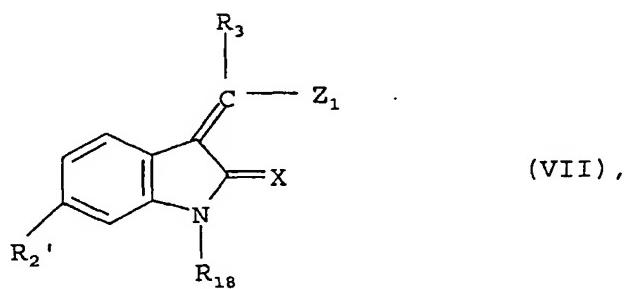
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5

oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R<sub>3</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

R<sub>18</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R<sub>2</sub>' und R, die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

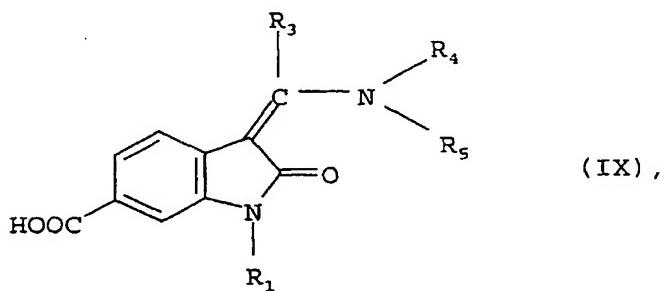


in der

$R_4$  und  $R_5$ , wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird, oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

$R_2$ , mit Ausnahme der Carboxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  und  $R_3$  bis  $R_5$ , wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{19}$ , ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, ein  $C_{4-7}$ -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol,

ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-gruppe substituiert ist,

- 265 -

ein C<sub>2-6</sub>-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Amino- oder Methylaminogruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenfalls durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminogruppe oder eine Di-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-aminogruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe

R, substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt, wobei

R, eine Amino-, C<sub>1-7</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-7</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder Di-(phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-ω-hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-gruppe,

eine Gruppe der Formel



in der

$R_{10}$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 und

$R_{11}$  eine Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkylamino-,  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{2-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert sein können,

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom-

oder Iodatom, durch eine Nitro-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

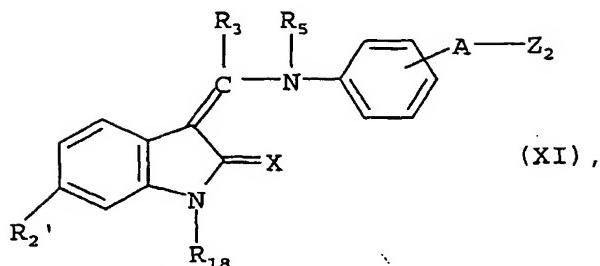
jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl)-, -N(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

R<sub>18</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, A eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und Z<sub>2</sub> eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>7</sub>, die vorstehend für R<sub>7</sub> genannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe

- 270 -

übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D209/34 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 A61K31/404

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ;FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 April 1999 (1999-04-01) page 115 -page 117; claim 1	1-3,6-10
Y	page 115 -page 117; claim 1 Seite 18, Tabelle 1, Beispiel 27 page 125; claims 17-19 ---	1-10
Y	US 5 886 020 A (TANG PENG CHO ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) column 4, line 13 - line 65 column 13, line 11 -column 15, line 8 ---	1-10
A	DE 198 15 020 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 7 October 1999 (1999-10-07) the whole document ---	1-10
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  17 January 2001	Date of mailing of the international search report  05.02.01
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Fink, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern..... Application No

PCT/EP 00/09867

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 52869 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 October 1999 (1999-10-21) page 78 -page 91; claims 1-4 page 92 -page 95; claims 7-11 ---	1-10
P,X	WO 99 62882 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9 December 1999 (1999-12-09) page 90 -page 96; claims 1,2 page 101 -page 104; claims 9-13 ---	1-3,6-10
P,X	WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28 September 2000 (2000-09-28) page 142 -page 145; claim 1 -----	1-3,6-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/ EP 00/09867**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 1, 2, 6-10 (all partially) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
See supplemental sheet additionnal matter PCT/ISA/210
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP00/09867

**ADDITIONAL MATTER PCT/EP00/09867**

Continuation of box I.2  
Claims Nos. 1,2, 6-10 (all in part)

Claims Nos. 1 and 2 relate to compounds which are defined *inter alia* by means of functional expressions such as « prodrug radical » or « an *in vivo* cleavable radical » (cf. Definitions of radical R1 and the definition of a -COOH or NW hydrogen atom which is cited and extended at the end of Claims Nos. 1 & 2).

The use of the above-mentioned expressions in the given context can only be understood as a lack of clarity in the sense of Article 6 PCT. Since these expressions fail to provide sufficiently clear information on the structure of said radicals, it is impossible to determine the real scope of Claims Nos. 1 & 2 and compare said claimed compounds with prior art.

The lack of clarity is such that a complete and meaningful search is impossible. For this reason, the search was restricted to the compounds of Claim No. 1 wherein :

(i) R1 = a hydrogen atom or a C1-4-alkoxycarbonyl or C2-4-alkanoyl group (cf. Page 2 lines 14-15 of the description), (ii) the « *in vivo* cleavable radical » of a nitrogen atom corresponds to one of the radicals mentioned in the description on page 14, line 19 – page 15, line 11, and (iii) the carboxy group, whereby the hydrogen thereof is substituted by an « *in vivo* cleavable radical », corresponds to a tertiary butoxycarbonyl group (cf definition according to Claim No. 3), i.e. the search report can be considered complete with respect to compounds of Claims Nos. 3-5.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09867

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9915500	A 01-04-1999	AU 9740798	A	12-04-1999	
		BR 9812048	A	26-09-2000	
		EP 1009738	A	21-06-2000	
US 5886020	A 23-03-1999	US 5880141	A	09-03-1999	
		AU 706597	B	17-06-1999	
		AU 6044196	A	30-12-1996	
		BR 9606410	A	30-12-1997	
		CA 2192797	A	19-12-1996	
		DE 29623744	U	30-09-1999	
		EP 0769947	A	02-05-1997	
		EP 0934931	A	11-08-1999	
		HU 9701694	A	28-06-1999	
		JP 2000026412	A	25-01-2000	
		JP 10504323	T	28-04-1998	
		NO 965377	A	12-02-1997	
		NZ 310109	A	28-01-1999	
		WO 9640116	A	19-12-1996	
		US 5792783	A	11-08-1998	
		US 5883116	A	16-03-1999	
		US 5834504	A	10-11-1998	
		US 5883113	A	16-03-1999	
DE 19815020	A 07-10-1999	AU 3703499	A	25-10-1999	
		WO 9951590	A	14-10-1999	
		US 6043254	A	28-03-2000	
WO 9952869	A 21-10-1999	DE 19816624	A	21-10-1999	
		AU 3814999	A	01-11-1999	
		NO 20005151	A	13-10-2000	
WO 9962882	A 09-12-1999	DE 19824922	A	09-12-1999	
		AU 4370799	A	20-12-1999	
WO 0056710	A 28-09-2000	NONE			

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Intern PCT/EP	als Aktenzeichen 00/09867
------------------	------------------------------

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>				
IPK 7	C07D209/34	C07D401/12	C07D403/12	C07D405/12
A61K31/404				

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 115 -Seite 117; Anspruch 1	1-3,6-10
Y	Seite 115 -Seite 117; Anspruch 1 Seite 18, Tabelle 1, Beispiel 27 Seite 125; Ansprüche 17-19 ---	1-10
Y	US 5 886 020 A (TANG PENG CHO ET AL) 23. März 1999 (1999-03-23) Spalte 4, Zeile 13 - Zeile 65 Spalte 13, Zeile 11 - Spalte 15, Zeile 8 ---	1-10
A	DE 198 15 020 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) das ganze Dokument ---	1-10
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

17. Januar 2001

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

05. 02. 01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter	als Aktenzeichen
PCT/EP 00/09867	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
P,X	WO 99 52869 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) Seite 78 -Seite 91; Ansprüche 1-4 Seite 92 -Seite 95; Ansprüche 7-11 ---	1-10
P,X	WO 99 62882 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 90 -Seite 96; Ansprüche 1,2 Seite 101 -Seite 104; Ansprüche 9-13 ---	1-3,6-10
P,X	WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28. September 2000 (2000-09-28) Seite 142 -Seite 145; Anspruch 1 -----	1-3,6-10

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**In **tionales Aktenzeichen**  
**PCT/EP 00/09867****Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. **1, 2, 6-10 (alle teilweise)**  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1, 2, 6-10 (alle teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1 und 2 beziehen sich auf Verbindungen, die (u.a.)

mittels der funktionalen Ausdrücke "Prodrugrest" bzw. "ein(en) in-vivo abspaltbaren Rest" definiert werden (vgl. die Definitionen des Restes R1 und die am Ende der Ansprüche 1 und 2 aufgeführte, erweiterte Definition eines -COOH bzw. -NH- Wasserstoffatoms).

Die Verwendung dieser Ausdrücke muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT aufgefasst werden.

Da diese Ausdrücke keine (hinreichend) klaren Aussagen bezüglich der Struktur der besagten Reste machen, ist es nicht möglich, den tatsächlichen Umfang der vorliegenden Ansprüche 1 und 2 zu bestimmen und somit die hier beanspruchten Verbindungen mit denjenigen des Standes der Technik zu vergleichen.

Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich ist. Daher wurde die Recherche auf diejenigen Verbindungen des Anspruches 1 beschränkt, worin

(i) R1 für ein Wasserstoffatom oder für eine C1-4-Alkoxy carbonyl- oder C2-4-Alkanoylgruppe steht (vgl. die Seite 2, Zeilen 14-15 der vorliegenden Beschreibung),

(ii) der "in-vivo abspaltbare Rest" eines Stickstoffatoms einem der auf Seite 14, Zeile 19 - Seite 15, Zeile 11 der Beschreibung erwähnten Reste entspricht, und

(iii) die Carboxygruppe deren Wasserstoff durch einen "in-vivo abspaltbaren Rest" ersetzt ist, einer tert.Butoxycarbonylgruppe entspricht (vgl., die Definition gemäß vorliegendem Anspruch 3).

D.h., der vorliegende Recherchenbericht kann als vollständig im Hinblick auf die Verbindungen der vorliegenden Ansprüche 3-5 angesehen werden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 00/09867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9915500 A	01-04-1999	AU BR EP	9740798 A 9812048 A 1009738 A	12-04-1999 26-09-2000 21-06-2000
US 5886020 A	23-03-1999	US AU AU BR CA DE EP EP HU JP JP NO NZ WO US US US US	5880141 A 706597 B 6044196 A 9606410 A 2192797 A 29623744 U 0769947 A 0934931 A 9701694 A 2000026412 A 10504323 T 965377 A 310109 A 9640116 A 5792783 A 5883116 A 5834504 A 5883113 A	09-03-1999 17-06-1999 30-12-1996 30-12-1997 19-12-1996 30-09-1999 02-05-1997 11-08-1999 28-06-1999 25-01-2000 28-04-1998 12-02-1997 28-01-1999 19-12-1996 11-08-1998 16-03-1999 10-11-1998 16-03-1999
DE 19815020 A	07-10-1999	AU WO US	3703499 A 9951590 A 6043254 A	25-10-1999 14-10-1999 28-03-2000
WO 9952869 A	21-10-1999	DE AU NO	19816624 A 3814999 A 20005151 A	21-10-1999 01-11-1999 13-10-2000
WO 9962882 A	09-12-1999	DE AU	19824922 A 4370799 A	09-12-1999 20-12-1999
WO 0056710 A	28-09-2000	KEINE		